



TITLE:

Immunoreactivity of valosin-containing protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis and in a case of its novel mutant(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ayaki, Takashi

CITATION:

Ayaki, Takashi. Immunoreactivity of valosin-containing protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis and in a case of its novel mutant. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-05-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19174>

RIGHT:

open accessであり、内容が保たれており、著者、引用の詳細、出版社が同定可能なら、引用可能。 下記の出版社サイトより。
<http://www.biomedcentral.com/about/copyright>

京都大学	博士（医学）	氏 名	綾木 孝
論文題目	Immunoreactivity of valosin-containing protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis and in a case of its novel mutant（孤発性ALS と新規 VCP 変異を有する ALS-VCP における VCP の免疫組織学的検討）		
（論文内容の要旨）			
<p>【背景】Valosin-containing protein (VCP) は、ユビキチン依存性のタンパク分解、クロマチン関連タンパク分解、メッセンジャーRNA（mRNA）代謝、ゴルジ装置の再融合に関与しているとされている。一方、VCP変異は、Paget 病・inclusion body myopathy (IBM) ・frontotemporal dementia (FTD)を発症する家系 (IBMPFD)および、筋萎縮性側索硬化症(ALS-VCP)が発症の原因となることが報告された。しかし、VCP の ALS の神経変性過程における詳しい役割は不明である。【方法】ALS-VCP については患者・両親の遺伝子解析および、免疫染色・電子顕微鏡での神経病理学的検討を行った。孤発性 ALS（SALS）、ALS-VCP、コントロール剖検検体で、抗 VCP 抗体を用いた免疫染色を行い、その染色性を比較検討した。また今回の ALS-VCP と同じ変異・既報告の変異を持つ VCP を培養細胞に強制発現し、TDP-43 の分布の変化を免疫染色によって検討した。</p> <p>【結果】抗 VCP 抗体を用いた免疫組織学的染色では、SALS および ALS-VCP で、脊髄前角細胞・グリア細胞の核に染色性がみられ、正常コントロールとの定量的比較では、ALS では脊髄前角細胞に VCP 陽性の核が多く見られた。一方、VCP 陽性の細胞質内封入体は ALS でみられなかった。ALS-VCP の神経病理学的検討では、脊髄で側索変性と運動神経脱落を認め、残存細胞に Bunina 小体が見られ、免疫染色では脊髄・脳幹の神経細胞・グリア細胞質内に TDP-43 陽性封入体を認め、脊髄前角細胞ではゴルジ装置の断片化が見られた。細胞質内封入体は、リン酸化 TDP-43、ユビキチン、p62、オプティニューリンでも陽性であった。電子顕微鏡的にも延髄舌下神経核に Bunina 小体の特徴を有する構造物が見られた。この患者とその両親の遺伝子解析では、本症例の VCP 変異は M158V の新規変異であり、<i>de novo</i> 変異であった。培養細胞（HEK293T、SH-SY5Y）に VCP をトランスフェクトした実験では、本症例の変異および既知の変異を有する VCP を発現した細胞では、野生型 VCP を発現した細胞に比べ、TDP-43 の細胞質への移行が多く見られた。【考察】ALS の脊髄前角細胞に VCP 陽性の核が多く見られたことは、VCP は mRNA の代謝や、クロマチン関連タンパクの分解を通じて損傷 DNA の修復に関与しているという既報告を合わせると、これらの機構の異常を通じて、VCP が ALS 病態に関与している可能性を支持する。さらに今回の本症例 ALS-VCP は古典的な SALS と同様の病理像を呈したことから、ALS-VCP は SALS と病態を共有する可能性が示唆された。また、変異 VCP を強制発現させ培養細胞で TDP-43 が核から細胞質内への移行がみられ、今回の ALS-VCP の組織像で細胞質内に TDP-43 陽性封入体が見られたことから、本症例の変異 VCP が TDP-43 の細胞質への移行を促進し、細胞質での凝集をきたした可能性が考えられた。一方、ALS-VCP において神経細胞・グリア細胞における封入体は、VCP 陰性であり、ALS-VCP では、dominant-negative function の機序を介して ALS を発症した可能性が示唆された。【結語】VCP は、SALS および、ALS-VCP の発病の両方に関連し、その病態は共有がみられることが示唆された。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>Valosin-containing protein (VCP) は、ユビキチン依存性のタンパク分解等に関わる多機能タンパク質であり、VCP 変異は、Paget 病・inclusion body myopathy (IBM) ・frontotemporal dementia (FTD)を発症する家系 (IBMPFD)および、筋萎縮性側索硬化症(ALS-VCP)の原因となる。申請者らは VCP の新規変異、M158V を有する症例(ALS-VCP)、孤発性 ALS (SALS) 、およびコントロール剖検検体で、神経病理学的検討を行った。更に変異 VCP を培養細胞に強制発現し、TDP-43 の分布の変化を検討した。その結果、ALS (ALS-VCP と SALS) では脊髄前角細胞に VCP 陽性の核が多く見られたが、VCP 陽性の細胞質内封入体はみられなかった。ALS-VCP の神経病理学的検討では、脊髄で側索変性と運動神経脱落、残存細胞に Bunina 小体が見られ、古典的 ALS に矛盾しない結果であった。培養細胞に変異 VCP を発現した細胞では、野生型 VCP を発現した細胞に比べ、TDP-43 の細胞質への移行が多く見られた。</p> <p>これらの結果から、VCP が、SALS の病態に関与することが示唆された。以上の研究は VCP の ALS-VCP のみならず SALS 病態形成への関与をも示唆し、ALS の分子病態解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 3 月 1 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要 旨 公 開 可 能 日 ：			
年 月 日 以 降			